·论著·

血糖异常与非酒精性脂肪肝病的双向因果关联研究：基于北京市健康管理队列

倪雪桐[1]，阿合叶尔克·哈冷别克[1]，汤建敏[1]，曹腾瑞[1]，陶丽新[1]，郑德强[1]，李强[2]，韩玉梅[2]，杨兴华[1*]

1.100069 北京市，首都医科大学公共卫生学院 临床流行病学北京市重点实验室
2.100069 北京市体检中心科教科
*通信作者：杨兴华，副教授；E-mail：xinghuayang@ccmu.edu.cn

【摘要】 **背景** 非酒精性脂肪肝病（NAFLD）是全球最常见的慢性肝病，我国 NAFLD 患病率在 20 年间持续增长。目前有队列研究已证实 NAFLD 和血糖异常之间存在因果关系，但二者的时序关系仍不明确。**目的** 以北京市健康管理队列为研究人群，运用交叉滞后面板模型分析 NAFLD 和血糖异常之间的双向时序关联。**方法** 基于北京市健康管理队列研究，收集 2016—2021 年的随访资料，每年随访 1 次，包括问卷与体格检查信息。根据纳入排除标准，最终纳入 44 838 名研究对象。以肝脏脂肪变性指数（HS）和空腹血糖（FPG）为 NAFLD 与血糖异常的替代指标构建交叉滞后面板模型，并按照性别与 BMI 进行分层，探索不同人群中 NAFLD 与血糖异常的时序关系。**结果** （1）总人群中，交叉滞后路径系数（$\beta_{基线HS\rightarrow随访FPG}$）为 0.009（95%*CI*=0.002~0.016），有统计学意义（*P*<0.05）；但反方向交叉滞后路径系数无统计学意义（*P*>0.05）。（2）女性中双向的交叉滞后路径系数均有统计学意义（*P*<0.05），$\beta_{基线HS\rightarrow随访FPG}$ 为 0.025（95%*CI*=0.015~0.035），$\beta_{基线FPG\rightarrow随访HS}$ 为 0.026（95%*CI*=0.014~0.038）；而男性中两个方向的交叉滞后路径系数均无统计学意义（*P*>0.05）。（3）在 BMI ≥ 25.0 kg/m² 的人群中，交叉滞后路径系数（$\beta_{基线HS\rightarrow随访FPG}$）为 0.114（95%*CI*=0.103~0.125），有统计学意义（*P*<0.05）；但反方向交叉滞后路径系数无统计学意义（*P*>0.05）；在 BMI<25.0 kg/m² 的人群中，双向的交叉滞后路径系数均有统计学意义（*P*<0.05），$\beta_{基线HS\rightarrow随访FPG}$ 为 0.101（95%*CI*=0.092~0.111），$\beta_{基线FPG\rightarrow随访HS}$ 为 0.021（95%*CI*=0.012~0.031），均有统计学意义（*P*<0.05）。**结论** 总人群与 BMI ≥ 25.0 kg/m² 人群中存在从 NAFLD 到血糖异常的单向时序关系；女性人群与 BMI<25.0 kg/m² 人群中存在 NAFLD 与血糖异常的双向时序关系，本研究为临床上对 NAFLD 和血糖异常这两种疾病采取共同防治的治疗思路提供了线索。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病；血糖异常；双向时序关系；队列研究；交叉滞后面板模型

【中图分类号】 R 575.5 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0792

The Bidirectional Temporal Causal Association Study between Dysglycaemia and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Based on the Beijing Health Management Cohort

NI Xuetong[1]，*AHEYEERKE Halengbieke*[1]，*TANG Jianmin*[1]，*CAO Tengrui*[1]，*TAO Lixin*[1]，*ZHENG Deqiang*[1]，*LI Qiang*[2]，*HAN Yumei*[2]，*YANG Xinghua*[1*]

1.School of Public Health，Beijing Municipal Key Laboratory of Clinical Epidemiology/Capital Medical University，Beijing 100069，China

2.Department of Information，Beijing Physical Examination Center，Beijing 100069，China

Corresponding author：YANG Xinghua，Associate professor；E-mail：xinghuayang@ccmu.edu.cn

【Abstract】 **Background** Non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）is the most common chronic liver disease in

基金项目：北京市自然科学基金资助项目（7202010）

引用本文：倪雪桐，阿合叶尔克·哈冷别克，汤建敏，等. 血糖异常与非酒精性脂肪肝病的双向因果关联研究：基于北京市健康管理队列［J］. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0792.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

NI X T，AHEYEERKE H，TANG J M，et al. The bidirectional temporal causal association study between dysglycaemia and non-alcoholic fatty liver disease：based on the Beijing Health Management Cohort［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］

the world, and the prevalence of NAFLD in China has continued to increase over the past 20 years. Some cohort studies have confirmed the causal relationship between NAFLD and dysglycaemia, but the temporal relationship between the two remains unclear. **Objective** To analyse the bidirectional time-series association between NAFLD and dysglycemia using cross-lagged panel models with the Beijing Health Management Cohort as the study population. **Methods** Based on the Beijing Health Management Cohort Study, follow-up data were collected from 2016 to 2021, with one follow-up visit per year, including questionnaire and physical examination information. According to the pre-established inclusion and exclusion criteria, 44 838 study subjects were finally included. A cross-lagged panel model was constructed using hepatic steatosis (HS) and fasting plasma glucose (FPG) as surrogate indicators of NAFLD and dysglycaemia, and stratified by gender and BMI to explore the temporal relationship between NAFLD and dysglycaemia in different populations. **Results** (1) In the total population, the cross-lagged path coefficient ($\beta_{\text{baseline HS}\rightarrow\text{follow-up FPG}}$) was statistically significant (P<0.05) at 0.009 (95%CI=0.002-0.016); however, the cross-lagged path coefficient in the opposite direction was not statistically significant (P>0.05). (2) In women, the cross-lagged path coefficients in both directions were statistically significant (P<0.05) with $\beta_{\text{baseline HS}\rightarrow\text{follow-up FPG}}$ of 0.025 (95%CI=0.015-0.035), and $\beta_{\text{baseline FPG}\rightarrow\text{follow-up HS}}$ of 0.026 (95%CI=0.014-0.038); in men, the cross-lagged path coefficients in both directions were not statistically significant (P>0.05). (3) Among those with BMI ≥ 25.0 kg/m^2, the cross-lagged path coefficient ($\beta_{\text{baseline HS}\rightarrow\text{follow-up FPG}}$) was statistically significant (P<0.05) at 0.114 (95%CI=0.103-0.125); however, the cross-lagged path coefficients in the opposite direction were not statistically significant (P>0.05); and among those with BMI <25.0 kg/m^2, the cross-lagged path coefficients in both directions were statistically significant (P>0.05). Cross-lagged path coefficients were statistically significant (P<0.05), with $\beta_{\text{baseline HS}\rightarrow\text{follow-up FPG}}$ of 0.101 (95%CI=0.092-0.111) and $\beta_{\text{baseline FPG}\rightarrow\text{follow-up HS}}$ of 0.021 (95%CI=0.012-0.031). **Conclusion** There was a unidirectional temporal relationship from NAFLD to dysglycaemia in the total population and in the population with BMI ≥ 25.0 kg/m^2; and there was a bidirectional temporal relationship between NAFLD and dysglycaemia in the female population and in the population with BMI<25.0 kg/m^2, which provides clues for adopting the treatment idea of co-prevention of the two disorders, NAFLD and dysglycaemia, in clinical practice.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease; Dysglycemia; Bidirectional temporal relationship; Cohort study; Cross-lagged panel model

非酒精性脂肪肝病（NAFLD）指除长期大量饮酒和其他明确的肝损伤引起的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的肝脏代谢性疾病[1-2]。目前，NAFLD 是全球最常见的慢性肝病，其发病率和患病率在世界范围内迅速上升，全球范围内成年人的患病率约为 25%[3-4]。我国 NAFLD 患病率在 20 年间也在持续增长，21 世纪初患病率为 23.8%，在 2018 年增长到 32.9%[5]。然而，NAFLD 发病隐匿、无特异性的临床症状和体征，诊断 NAFLD 的“金标准”仍然依赖于肝活检，但活检很难获得，目前检测脂肪肝的方法主要依靠肝脏的超声成像检查，但这只能作为定性指标；此外，有研究指出主要基于常规实验室和人体测量指标的肝脂肪变性指数（HS）作为与 NAFLD 病变程度相关的连续性指标在不同人群中已被证明具有良好的诊断准确性[6-7]。

血糖异常是全球最大的公共问题之一，与各学科疾病密切相关，并发症的发病率和死亡率较高[8]。根据 2018 年国际糖尿病联盟（IDF）发布的全球糖尿病地图显示，2017 年全世界有 4.51 亿例糖尿病患者，到 2045 年预计增加到 6.93 亿例[9]。近 30 年，我国糖尿病患病率显著增长，从 2013 年的 10.9% 上升到 2018 年的 12.4%[10-11]。另外，大多数患者在发展为完全糖尿病之前都会经历一个糖尿病前期阶段，是由正常糖代谢向糖尿病转化的过渡阶段，此阶段患者血糖值比血糖正常者高，但未达到糖尿病诊断标准，是糖尿病预防重点对象[12]。

NAFLD 和血糖异常之间的关系在国内外队列研究中已被证实[13]，有研究结果表明，NAFLD 会增加 2 型糖尿病的发病风险[14]，另有研究结果表明，2 型糖尿病会增加 NAFLD 的发病风险[15]，但目前缺乏二者之间是否存在双向时序关联的研究。因此，本研究基于北京市健康管理队列以交叉滞后面板模型分析 NAFLD 与血糖异常之间的双向时序关系，以期为两种疾病的预防或减缓疾病的发展提供新的证据，从而减轻两种慢性疾病带来的疾病负担。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究对象基于北京市健康管理队列研究，该项目采用队列研究设计，通过整群抽样选取固定功能单位人员，数据收集时间自 2016 年 1 月，每年随访 1 次，随访至 2021 年 12 月。收集研究对象的问卷与体格检查相关信息，其中问卷中涉及内容包括：（1）基本情况如

性别、年龄、教育程度、职业、BMI 等；（2）生活行为因素如吸烟、饮酒、运动情况、工作活动强度等指标；（3）用药史和疾病家族史。体格检查包括身高、体质量、腰围、臀围、血压及血液生化指标的检测，包括空腹血糖（FPG）、尿酸（UA）、三酰甘油（TC）、总胆固醇（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、血肌酐（Scr）、尿素氮（BUN）、丙氨酸氨基转移酶（AST）、天冬氨酸氨基转氨酶（ALT），另外通过对常规指标的计算来获取 HS 数据。本研究获得了首都医科大学伦理委员会的伦理批准（编号：2019SY088），每位参与研究的患者均已签署书面知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

本研究队列基线共纳入 66 774 名体检者，排除未成年、失访者以及过量饮酒者、服用降糖药者、基线及随访信息缺失者后，最终纳入 44 838 名研究对象（图 1）。纳入标准：（1）同意参与项目研究，并签署知情同意书。配合填写调查问卷、进行体格检查，留取血液样本，有唯一识别码；（2）年龄≥ 18 岁；（3）有基线和随访两个时间点的数据且肝功能和血糖指标信息齐全。排除标准：（1）失访者；（2）基线或随访服用降糖药者；（3）过量饮酒者（男性乙醇摄入量≥ 30g/d，女性≥ 20 g/d）；（4）基线或随访时服用调脂药。

1.3 疾病以及主要指标的定义

（1）NAFLD。根据超声结果诊断 NAFLD，超声结果检出以下表现时诊断为脂肪肝：肝脏前场回声增强（“明亮肝”），远场有衰减回声；肝内管道在结构上相对模糊。并且排除以下几种情况：男性乙醇摄入量≥ 30 g/d，女性≥ 20 g/d；患有酒精性脂肪肝、基因 3 型丙型病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、肝豆状核变等特定肝病；使用特定药物；患有全胃肠外营养、炎症性肠病等特定疾病[16]。（2）血糖异常。根据中华医学会糖尿病学分会制定的最新指南《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）（上）》，FPG>5.6 mmol/L 可以诊断为血糖异常[17]。（3）高血压：根据《中国高血压防治指南（2018 年修订版）《，高血压定义为收缩压≥ 140 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）或舒张压≥ 90 mmHg[18]。（4）血脂异常：根据《中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）》，满足 TC ≥ 6.2 mmol/L、TG ≥ 2.3 mmol/L、LDL-C ≥ 4.1 mmol/L、HDL-C <1.0 mmol/L 中任意一条即可诊断为血脂异常[19]。（5）运动程度：划分为从不、偶尔（未达到 1 次 / 周）和经常（1 次 / 周及以上）。（6）吸烟：是否吸烟的定义是目前为止吸烟数量≥ 100 支。

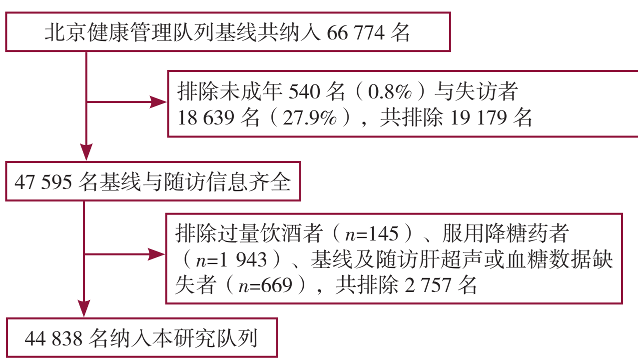


图 1 研究对象纳入排除流程图
Figure 1 Flowchart of study subject inclusion and exclusion

1.4 研究方法

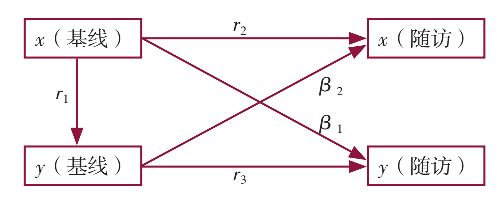
本研究采用 HS［HS=8×ALT/AST+BMI（如果是女性 +2）[20]］和 FPG 这两个连续性变量来代替 NAFLD 与血糖异常二分类变量，构建交叉滞后面板模型，同时考虑 NAFLD 与血糖异常相互作用的正反两个方向，校正自相关和同步相关，研究 NAFLD 与血糖异常的双向时序关系。

在进行交叉滞后分析之前，利用残差分析方法构建研究变量与基线和随访时的含性别、年龄、BMI 的回归方程，并保留相应残差进行对数转换处理以符合正态分布，经 Z 转换（均值 =0，标准差 =1）进行标准化处理[21]。

利用自助抽样方法（Bootstrap）方法估计参数的置信区间，验证交叉滞后面板模型参数估计值的稳定性。若自助抽样方法获得的置信区间不包括 0，则说明有统计学意义。交叉滞后面板模型见图 2，其中 r_1 为 x 和 y 的基线同步相关系数，r_2、r_3 为 x 和 y 的自相关系数，β_1、β_2 为交叉路径系数，交叉滞后路径系数即为判断两变量间时序关系的依据，包含以下几种情况：若 β_1=0，β_2=0，则 x，y 之间不存在时序关系；若 $\beta_1 \neq 0$，β_2=0，且两系数差异有统计学意义，则两变量为 $x_{基线} \rightarrow y_{随访}$ 的单向时序关系；若 $\beta_2 \neq 0$，β_1=0，且两系数差异有统计学意义，则两变量为 $y_{基线} \rightarrow x_{随访}$ 的单向时序关系；若 $\beta_1 \neq 0$，$\beta_2 \neq 0$，则两变量为相互调控的双向时序关系[22-24]。采用均方根残差（*RMR*）和比较拟合优度指数（*CFI*）对模型进行评价，当模型拟合参数 *RMR*<0.05，*CFI*>0.90 时，表示模型拟合较好。同时，性别和 BMI 是 NAFLD 和血糖水平的重要影响因素，因此按照性别分为男性、女性，同时根据 WHO 推荐的标准将 BMI 分为 <25.0 kg/m^2 与≥ 25.0 kg/m^2[25]，探索不同人群中 NAFLD 与血糖异常的时间顺序关系。

1.5 统计学方法

采用 R 4.2.2 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用成组 t 检验；不符合正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验；等级资料比较



注：r_1 为 x 和 y 的基线同步相关系数，r_2、r_3 为 x 和 y 的自相关系数，t、β 2 为交叉路径系数。

图 2 交叉滞后面板模型示意图

Figure 2 Schematic of the cross-lagged panel model

采用 Wilcoxon 秩和检验；双向时序关系的分析采用交叉滞后面板模型进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基线特征

44 838 名研究对象中位随访时间为 2.96 年，基线中位年龄为 38.0（31.0，48.0）岁，其中男 22 738 名，女 22 100 名，BMI ≥ 25.0 kg/m^2 有 17 697 名，BMI<25.0 kg/m^2 有 27 141 名。基线各项指标的统计描述见表 1。

2.2 总人群中 NAFLD 与血糖异常的双向关联

校正基线和随访时的性别、年龄、BMI、是否吸烟、运动程度、是否患高血压以及是否患血脂异常之后，在总人群中，HS 与 FPG 两次测量的自相关系数分别为 0.536（95%*CI*=0.528~0.544）和 0.655（95%*CI*=0.648~0.662），基线同步相关系数为 0.091（95%*CI*=0.082~0.100），均有统计学意义（$P<0.05$）。从基线 HS 到随访 FPG 的交叉滞后路径系数（$\beta_{基线HS\rightarrow随访FPG}$）为 0.009（95%*CI*=0.002~0.016），有统计学意义（$P<0.05$）；从基线 FPG 到随访 HS 的交叉滞后路径系数无统计学意义（$P>0.05$），如图 3 所示。提示 HS 单向影响 FPG，HS 的变化在 FPG 之前，即存在由 NAFLD 到血糖异常单向的时间序列关系。模型评价指标 *RMR* 为 0.014，<0.050，*CFI* 为 0.995，>0.900，表明模型拟合情况较好。

2.3 按性别分层后 NAFLD 与血糖异常的双向关联

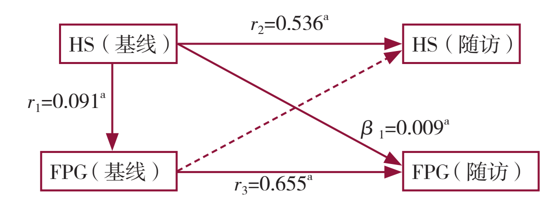
在女性中，校正基线和随访的年龄、BMI、是否吸烟、运动程度、是否患高血压以及是否患血脂异常之后，HS 与 FPG 两次测量的自相关系数分别为 0.459（95%*CI*=0.448~0.471）和 0.623（95%*CI*=0.613~0.634），基线同步相关系数为 0.097（95%*CI*=0.084~0.111），均有统计学意义（$P<0.05$）。从基线 HS 到随访 FPG 的交叉滞后路径系数（$\beta_{基线HS\rightarrow随访FPG}$）为 0.025（95%*CI*=0.015~0.035）；从基线 FPG 到随访 HS 的交叉滞后路径系数（$\beta_{基线FPG\rightarrow随访HS}$）为 0.026（95%*CI*=0.014~0.038），均有统计学意义（$P<0.05$），如图 4 所示。提示在女性中，HS 与 FPG 存在双向关系，

表 1 研究对象基线特征（*n*=44 838）

Table 1 Baseline characteristics of study population

变量	基线情况
年龄［M（P_{25}，P_{75}），岁］	38.0（31.0，48.0）
身高［M（P_{25}，P_{75}），cm］	166.9（160.5，173.4）
体质量［M（P_{25}，P_{75}），kg］	66.9（57.5，77.1）
BMI［M（P_{25}，P_{75}），kg/m^2］	24.0（21.6，26.6）
收缩压［M（P_{25}，P_{75}），mmHg］	120（110，131）
舒张压［M（P_{25}，P_{75}），mmHg］	75（67，82）
ALT［M（P_{25}，P_{75}），U/L］	16.0（11.0，25.7）
LDL-C［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	2.8（2.3，3.4）
TC［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	4.7（4.2，5.3）
TG［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	1.1（0.7，1.6）
HDL-C［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	1.3（1.1，1.5）
Scr［M（P_{25}，P_{75}），μmol/L］	64.0（54.0，75.0）
BUN［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	4.5（3.8，5.3）
UA［M（P_{25}，P_{75}），μmol/L］	323.0（264.0，394.5）
AST［M（P_{25}，P_{75}），U/L］	18.0（15.0，22.0）
臀围［M（P_{25}，P_{75}），cm］	97.0（93.0，102.0）
腰围［M（P_{25}，P_{75}），cm］	80.0（72.0，89.0）
FPG［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	5.1（4.8，5.5）
高血压患病率［名（%）］	11 908（26.6）
血脂异常率［名（%）］	12 013（26.8）
吸烟率［名（%）］	7 856（17.5）
运动程度［名（%）］	
从不	7 772（17.3）
偶尔	23 780（53.0）
经常	13 286（29.6）

注：ALT= 天冬氨酸氨基转氨酶；LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇；TC= 三酰甘油；TG= 总胆固醇；HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇；Scr= 血肌酐；BUN= 尿素氮；UA= 尿酸；AST= 丙氨酸氨基转移酶；FPG= 空腹血糖；1 mmHg=0.133 kPa；由于数值修约部分构成比之和非 100.0%。



注：r_1 为同步相关系数；r_2、r_3 为自相关系数；β_1 即 $\beta_{基线HS\rightarrow随访FPG}$，为交叉滞后路径系数；[a] 表示 $P<0.05$；虚线表示无统计学意义；HS= 肝脂肪变性指数，FPG= 空腹血糖。

图 3 总人群中 HS 和 FPG 的交叉滞后路径系数图

Figure 3 Cross-lagged path coefficients for HS and FPG in the total population

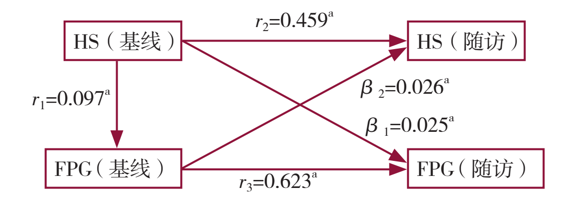
即存在 NAFLD 与血糖异常之间的双向时间序列关系。模型评价指标 *RMR* 为 0.016，<0.050，*CFI* 为 0.993，>0.900，表明模型拟合情况较好。而在男性中，无论是从基线 HS 到随访 FPG 的交叉滞后路径系数还是从基线 FPG 到随访 HS 的交叉滞后路径系数，均无统计学意义

（P>0.05）。

2.4 按 BMI 分层后 NAFLD 与血糖异常的双向关联

在 BMI ≥ 25.0 kg/m^2 的人群中，校正基线和随访的年龄、性别、是否吸烟、运动情况、是否患高血压以及是否患血脂异常之后，HS 与 FPG 两次测量的自相关系数分别为 0.641（95%CI=0.629~0.652）和 0.648（95%CI=0.637~0.659），基线同步相关系数为 0.068（95%CI=0.054~0.083），均有统计学意义（P<0.05）。从基线 HS 到随访 FPG 的交叉滞后路径系数（$\beta_{基线HS→随访FPG}$）为 0.114（95%CI=0.103~0.125），有统计学意义（P<0.05）；从基线 FPG 到随访 HS 的交叉滞后路径系数无统计学意义（P>0.05），如图 5 所示。提示在 BMI ≥ 25.0 kg/m^2 的人群中，HS 单向影响 FPG，HS 的变化在 FPG 之前，存在由 NAFLD 到血糖异常单向的时间序列关系。模型评价指标 RMR 为 0.028，<0.050，CFI 为 0.978，>0.900，表明模型拟合情况较好。

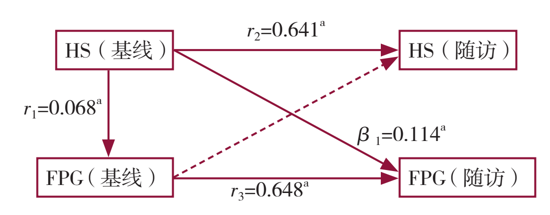
在 BMI<25.0 kg/m^2 的人群中，校正基线和随访的年龄、性别之后，HS 与 FPG 两次测量的自相关系数分别为 0.611（95%CI=0.602~0.620）和 0.631（95%CI=0.622~0.640），基线同步相关系数为 0.065（95%CI=0.053~0.077），均有统计学意义（P<0.05）。从基线 HS 到随访 FPG 的交叉滞后路径系数（$\beta_{基线HS→随访FPG}$）为 0.101（95%CI=0.092~0.111），有统计学意义（P<0.05）；从基线 FPG 到随访 HS 的交叉滞后路径系数（$\beta_{基线FPG→随访HS}$）为 0.021（95%CI=0.012~0.031），如图 6 所示。提示在 BMI<25.0 kg/m^2 的人群中，HS 与 FPG 存在双向关系，即存在 NAFLD 与血糖异常之间的双向时间序列关系。模型评价指标 RMR 为 0.024，<0.050，CFI 为 0.984，>0.900，表明模型拟合情况较好。



注：r_1 为同步相关系数；r_2、r_3 为自相关系数；β_1 即 $\beta_{基线HS→随访FPG}$，β_2 即 $\beta_{基线FPG→随访HS}$，均为交叉滞后路径系数；^{a} 表示 P<0.05。

图 4 女性中 HS 和 FPG 的交叉滞后路径系数图

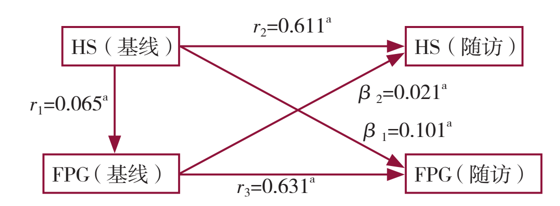
Figure 4 Cross-lagged path coefficients for HS and FPG in women



注：r_1 为同步相关系数；r_2、r_3 为自相关系数；β_1 即 $\beta_{基线HS→随访FPG}$，为交叉滞后路径系数；^{a} 表示 P<0.05；虚线示表无统计学意义。

图 5 BMI ≥ 25.0 kg/m^2 的人群中 HS 和 FPG 的交叉滞后路径系数图

Figure 5 Cross-lagged path coefficients for HS and FPG in those with BMI ≥ 25.0 kg/m^2



注：r_1 为同步相关系数；r_2、r_3 为自相关系数；β_1 即 $\beta_{基线HS→随访FPG}$，β_2 即 $\beta_{基线FPG→随访HS}$，均为交叉滞后路径系数；^{a} 表示 P<0.05。

图 6 BMI<25.0 kg/m^2 的人群中 HS 和 FPG 的交叉滞后路径系数图

Figure 6 Cross-lagged path coefficients for HS and FPG in people with BMI <25.0 kg/m^2

3 讨论

本研究基于北京市健康管理队列，在大型体检队列中探索 NAFLD 与血糖异常的双向时序关系。分析结果表明，在总人群中，NAFLD 会增加血糖异常的发病风险；在女性中，NAFLD 与血糖异常会存在双向因果关系，相互影响；而在男性中，二者之间的因果关联尚没有统计学意义；在 BMI ≥ 25.0 kg/m^2 的人群中，NAFLD 会增加血糖异常的发病风险；在 BMI<25.0 kg/m^2 的人群中，二者存在双向时序关系，相互影响。这说明相比于男性，NAFLD 与血糖异常的因果关联作用在女性中似乎更为明显；而在非肥胖人群中，二者存在双向时序关系，似互为因果关系。以往的研究常在队列中分别探究 NAFLD 对 2 型糖尿病的影响或是血糖异常对 NAFLD 的影响。2020 年，在一项基于中国社区居民的队列研究中显示，2 型糖尿病患者 NAFLD 发生概率增加了 3 倍以上（OR=3.58，95%CI=2.80~4.58，P<0.001）[15]。同时，也有队列研究中表明 NAFLD 会增加血糖异常的发生风险。2021 年，中国厦门市的一项队列研究表明，NAFLD 与糖尿病发生的风险增加独立相关，调整后 OR 为 2.02（95%CI=1.47~2.77）[26]。但缺少二者之间的双向时间因果关联研究。而本研究在同一队列中以交叉滞后面板模型分析了两者的时序关系。

另外，本研究按性别和 BMI 进行了分层分析。按性别分层结果表明，在女性中，NAFLD 与血糖异常会存在双向因果关系，相互影响，而在男性中，二者之间的因果关联没有统计学意义。推测男女分析结果不同的可能原因一是女性的荷尔蒙水平发生变化，包括雌激素和孕激素水平，在整个月经周期和生命阶段（如妊娠、绝经）都会发生波动，这些激素变化会影响糖代谢和胰岛素敏感性[27]。二是本研究人群的男性与女性相比 BMI

差别较大，可能是因为女性的生活方式（饮食习惯、体重管理等）与男性存在区别，这对 NAFLD 和血糖异常的发展都有重要影响。按 BMI 分层后，在 BMI ≥ 25.0 kg/m^2 的人群中，存在 NAFLD 增加血糖异常的发病风险的单向因果关系，而在 BMI<25.0 kg/m^2 的人群中，二者存在双向因果关系，相互影响，在 BMI 较高人群中二者关系不明显，提示 BMI 对研究结果可能有混杂作用，应进行更深入的研究。其中可能的原因是肥胖与胰岛素抵抗之间存在关联，胰岛素抵抗可以导致血糖升高，进一步增加血糖异常的风险，肥胖是 2 型糖尿病的一个主要风险因素[28]。而在非肥胖的人群中，存在相对较低的脂肪积累和较低程度的胰岛素抵抗，这使得 NAFLD 和血糖异常之间的关系更为复杂，轻度的 NAFLD 可能通过一定程度的胰岛素抵抗增加血糖异常的风险，同时，血糖异常也可能导致肝脏脂肪堆积，这种相互影响可能是两者呈现双向因果关系的原因。不同人群中存在的差异需要进一步的研究来深入了解这些机制，以便更好地预防和管理 NAFLD 和血糖异常。

本研究和国内外研究中均显示 NAFLD 与血糖异常之间存在关联，但目前其生理机制还没有完全确凿的证据，有研究表明，NAFLD 和血糖异常之间的联系可以通过一系列代谢变化来描述，这些代谢变化以胰岛素抵抗、肝脂质谱缺陷、导致脂肪堆积、免疫反应或由 2 型糖尿病 β 细胞功能障碍导致的高胰岛素血症为代表[29-30]。也有研究认为除了以上机制，氧化应激和炎症也与两者的发生发展有关[31]。胰岛素抵抗可以影响 NAFLD 的发生，这主要是由于胰岛素抑制脂肪组织脂肪分解的能力受损，导致向肝脏运送的游离脂肪酸增加[32-33]，以及通过固醇受体结合蛋白 1-c（SREBP-1c）刺激脂肪生成酶导致的脂肪生成增加[34]。进入肝脏的游离脂肪酸增加，进而导致脂肪毒性，表现为内质网应激，随后肝细胞损伤并凋亡[35]。肝脏氧化应激和线粒体功能障碍也会促进胰岛素抵抗，从而导致 NAFLD 发展为纤维化[36]。也有研究表明，遗传和环境因素可能与代谢紊乱相互作用，加速糖尿病患者 NAFLD 进展[13]。

4　小结

本研究结果表明在女性和 BMI<25.0 kg/m^2 的人群中，NAFLD 与血糖异常会存在双向因果关系，这说明在女性和非肥胖人群中，NAFLD 可能与 2 型糖尿病互为因果，相互影响，可以为临床上对两种疾病采取共同防治的治疗思路提供线索，但在 BMI ≥ 25.0 kg/m^2 的人群中，NAFLD 会增加血糖异常的发病风险更明显，说明在肥胖人群中患有 NAFLD 的人群更容易血糖异常从而患有 2 型糖尿病，应注意对血糖的控制以预防 2 型糖尿病的发生。

本研究的优势在于：第一，基于大规模体检人群队列运用交叉滞后面板模型对 NAFLD 与血糖异常二者之间的双向时序因果关系进行探索；第二，分层阐述了两种疾病互为因果的关系，可以对两种疾病采取共同防治，也为揭示 NAFLD 与血糖异常之间的生理机制提供了线索；第三，NAFLD 与血糖异常都与心血管疾病的发生发展相关，因此对于两种疾病的关联及共同防治有望减缓心血管疾病的发生。同时，本研究也存在一些局限性：首先，本研究用 HS 作为连续性指标来代替 NAFLD，虽然 NAFLD 的诊断“金标准”为肝脏活检，但 HS 作为肝脏脂肪变性的检测指标已经在临床或研究中被广泛使用；其次，本研究没有考虑胰岛素抵抗与炎症状态可能对 NAFLD 与血糖异常二者之间的关系产生的影响；最后，本研究人群来自中国北京市，由于地区、种族和生活方式的差异，本研究结果有一定的局限性，能否推广到中国或其他地区未来还需要更多大规模纵向研究来验证。希望以上的问题在进一步研究中得到解决。

作者贡献：倪雪桐负责数据分析，文章撰写；阿合叶尔克·哈冷别克负责数据整理；汤建敏负责协助编辑与修改；曹腾瑞负责统计可行性分析；陶丽新负责文章的修订；郑德强负责文章质量控制；李强、韩玉梅负责收集数据；杨兴华负责思路指导、项目管理、文章修订，文章监督审查，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

倪雪桐 https://orcid.org/0000-0001-5737-6779

杨兴华 https://orcid.org/0000-0001-5608-0255

参考文献

[1] POWELL E E，WONG V W S，RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease［J］. Lancet，2021，397（10290）：2212-2224.

[2] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组 . 非酒精性脂肪性肝病诊断标准［J］. 中华肝脏病杂志，2003，11（2）：71. DOI：10.3760/j.issn:1007-3418.2003.02.002.

[3] YOUNOSSI Z M. Non-alcoholic fatty liver disease - a global public health perspective［J］. J Hepatol，2019，70（3）：531-544.

[4] 范建高 . 第二讲非酒精性脂肪肝的临床流行病学研究［J］. 中华消化杂志，2002，22（2）：106-107. DOI：10.3760/j.issn:0254-1432.2002.02.012.

[5] ZHOU J H，ZHOU F，WANG W X，et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China［J］. Hepatology，2020，71（5）：1851-1864. DOI：10.1002/hep.31150.

[6] LEE J H，KIM D，KIM H J，et al. Hepatic steatosis index：a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease［J］. Dig Liver Dis，2010，42（7）：503-508.

[7] WANG C X，CAI Z S，DENG X，et al. Association of hepatic steatosis index and fatty liver index with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes［J］. Int J Med Sci，2021，18（14）：3280-3289. DOI：10.7150/ijms.62010.

[8] KUWABARA M，BORGHI C，CICERO A F G，et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia：a five-year cohort study in Japan［J］. Int J Cardiol，2018，261：183-188. DOI：10.1016/j.ijcard.2018.03.045.

[9] CHO N H，SHAW J E，KARURANGA S，et al. IDF Diabetes Atlas：global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045［J］. Diabetes Res Clin Pract，2018，138：271-281. DOI：10.1016/j.diabres.2018.02.023.

[10] WANG L M，PENG W，ZHAO Z P，et al. Prevalence and treatment of diabetes in China，2013-2018［J］. JAMA，2021，326（24）：2498-2506. DOI：10.1001/jama.2021.22208.

[11] WANG L M，GAO P，ZHANG M，et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013［J］. JAMA，2017，317（24）：2515-2523. DOI：10.1001/jama.2017.7596.

[12] TABÁK A G，HERDER C，RATHMANN W，et al. Prediabetes：a high-risk state for diabetes development［J］. Lancet，2012，379（9833）：2279-2290.

[13] STEFAN N，CUSI K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes［J］. Lancet Diabetes Endocrinol，2022，10（4）：284-296.

[14] BUSQUETS-CORTÉS C，BENNASAR-VENY M，LÓPEZ-GONZÁLEZ A A，et al. Fatty liver index and progression to type 2 diabetes：a 5-year longitudinal study in Spanish workers with pre-diabetes［J］. BMJ Open，2021，11（8）：e045498. DOI：10.1136/bmjopen-2020-045498.

[15] ZHANG X Y，ZHOU X H，HAN X Y，et al. The morbidity and comorbidity of nonalcoholic fatty liver disease and different glucose intolerance strata in a community-based Chinese population［J］. Metab Syndr Relat Disord，2020，18（6）：284-290. DOI：10.1089/met.2019.0107.

[16] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组，中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版）［J］. 实用肝脏病杂志，2018，21（2）：177-186. DOI：10.3969/j.issn.1672-5069.2018.02.007.

[17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南（2020年版）（上）［J］. 中国实用内科杂志，2021，41（8）：668-695. DOI：10.19538/j.nk2021080106.

[18] 中国高血压防治指南修订委员会，高血压联盟（中国，中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会，等. 中国高血压防治指南（2018年修订版）［J］. 中国心血管杂志，2019，24(1)：24-56. DOI：10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

[19] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南（2016年修订版）［J］. 中国循环杂志，2016，31（10）：937-950. DOI：10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.

[20] 吴婷婷，赖鹏，王云，等. 肝脂肪变性指数与社区人群空腹血糖受损风险的相关性研究［J］. 徐州医科大学学报，2021，41（6）：443-447. DOI：10.3969/j.issn.2096-3882.2021.06.010.

[21] 于文浩，高超男，范冰冰，等. 交叉滞后路径模型建模策略的模拟研究［J］. 中国卫生统计，2022，39（5）：669-674. DOI：10.3969/j.issn.1002-3674.2022.05.006.

[22] 方杰，温忠麟. 纵向数据的调节效应分析［J］. 心理科学进展，2022，30（11）：2461-2472，中插1-3.

[23] 袁帅，曹文蕊，张曼玉，等. 通向更精确的因果分析：交叉滞后模型的新进展［J］. 中国人力资源开发，2021，38（2）：23-41.

[24] 章吉威，宋桂荣，刘启贵，等. 基于随机截距交叉滞后模型的血脂与BMI时间因果关系研究［J］. 中国卫生统计，2023，40（1）：134-137. DOI：10.11783/j.issn.1002-3674.2023.01.031.

[25] Obesity：preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation［R］. World Health Organ Tech Rep Ser，2000，894：i-xii，1-253.

[26] ZHANG J F，XU Q Y，LAI F F，et al. Joint associations of metabolically healthy abdominal obesity and non-alcoholic fatty liver disease with prediabetes and diabetes in Chinese adults［J］. BMJ Open Diabetes Res Care，2021，9（1）：e002362. DOI：10.1136/bmjdrc-2021-002362.

[27] DE PAOLI M，ZAKHARIA A，WERSTUCK G H. The role of estrogen in insulin resistance：a review of clinical and preclinical data［J］. Am J Pathol，2021，191（9）：1490-1498. DOI：10.1016/j.ajpath.2021.05.011.

[28] AHMED B，SULTANA R，GREENE M W. Adipose tissue and insulin resistance in obese［J］. Biomed Pharmacother，2021，137：111315. DOI：10.1016/j.biopha.2021.111315.

[29] KANURI G，BERGHEIM I. In vitro and in vivo models of non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）［J］. Int J Mol Sci，2013，14（6）：11963-11980. DOI：10.3390/ijms140611963.

[30] KHNEIZER G，RIZVI S，GAWRIEH S. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus［J］. Adv Exp Med Biol，2021，1307：417-440. DOI：10.1007/5584_2020_532.

[31] DEWIDAR B，KAHL S，PAFILI K，et al. Metabolic liver disease in diabetes - From mechanisms to clinical trials［J］. Metabolism，2020，111S：154299. DOI：10.1016/j.metabol.2020.154299.

[32] 董姝，刘平，孙明瑜. 非酒精性脂肪肝发病机制——“二次打击”学说研究进展［J］. 临床肝胆病杂志，2012，28（7）：551-555. DOI：10.3969/j.issn.1001-5256.2012.07.023.

[33] 郭亮，汤其群. 非酒精性脂肪肝发病机制和治疗的研究进展[J]. 生命科学，2018，30（11）：1165-1172. DOI：10.13376/j.cbls/2018141.

[34] CATALDO I，SARCOGNATO S，SACCHI D，et al. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease［J］. Pathologica，2021，113（3）：194-202. DOI：10.32074/1591-951X-242.

[35] IPSEN D H，LYKKESFELDT J，TVEDEN-NYBORG P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease［J］. Cell Mol Life Sci，2018，75（18）：3313-3327. DOI：10.1007/s00018-018-2860-6.

[36] KOLIAKI C，SZENDROEDI J，KAUL K，et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis［J］. Cell Metab，2015，21（5）：739-746. DOI：10.1016/j.cmet.2015.04.004.

（收稿日期：2024-04-12；修回日期：2024-09-26）
（本文编辑：王世越）